

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, доктора медичних наук, професора ЗВО кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Распутіної Леся Вікторівни на дисертаційну роботу аспірантки
кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Закревської Марини Михайлівни на

**тему: «РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ (N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ
МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА
СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ
ГЕНОМ 2) У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНОГО ПОРТРЕТУ І ЯКОСТІ
ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЄЮ
ПЕРЕДСЕРДЬ», подану до захисту у створену спеціалізовану вчену раду
ДФ 05.600.108 згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 204 від 29
грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова
№7 від 28 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення
разового захисту дисертації Закревської Марини Михайлівни на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»**

1.Актуальність обраної теми дисертації.

Артеріальна гіпертензія є одним із найпоширеніших захворювань внутрішніх органів, частка пацієнтів із цим захворюванням сягає 30-40%. Слід відмітити, що на сучасному етапі артеріальна гіпертензія розцінюється як один із факторів ризику серцево-судинних захворювань. В той же час це стан, що часто супроводжується розвитком супутніх захворювань. Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширене порушення ритму, частота якого суттєво зростає з віком та тягар якої має не лише медичне, а й соціальне значення. Поєднання артеріальної гіпертензії та ФП є досить частим та взаємообтяжуючим станом, що потребує особливої уваги лікарів та науковців. Враховуючи значний науковий інтерес до даної проблеми, слід зауважити, що

існує ряд невирішених питань, що особливо стосуються індивідуального підходу щодо прогнозування клінічного перебігу та якості життя у цій групі пацієнтів. В тому числі з урахуванням біомаркерних показників. Тому, дисертаційна робота Закревської Марини Михайлівни «РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ (N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2) У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНОГО ПОРТРЕТУ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ» є актуальною та своєчасною, так як направлена на вирішення актуальної задачі сучасної медицини – покращення діагностики та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) у разі поєданого перебігу ФП за допомогою сучасних біомаркерів - NT-ProBNP та ST2.

2.Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що присвячена удосконаленню біомаркерного прогнозування клінічного портрету і якості життя пацієнтів ГХ і різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів. Робота виконана на сучасному високому науковому рівні, має чітко поставлену мету, завдання та достатню кількість клінічних спостережень.

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними та відповідають поставленим завданням. Пацієнтам основних груп та групи контролю було виконано: загально-клінічне дослідження; ЕКГ в 12-и стандартних відведеннях; холтерівське моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах; опитувальники для оцінки якості життя - SF-36 і MLHFQ, лабораторні методи з визначенням: NT-proBNP, ST2, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатиніну, статистичні методи (варіаційна статистика, t-test Стьюдента, χ^2 -test, one-way ANOVA & LSD test, Spearman Rank Order Correlation і Multiple Linear Regression). Статистична обробка інформації проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів.

Назва дисертації повністю відповідає її змісту. Автором виконано огляд достатньої кількості джерел літератури, в тому числі публікацій в закордонних рецензованих виданнях. Висновки та рекомендації відповідають меті роботи, засновані на опрацьованому масиві даних, мають значення як наукова розробка та є практично-орієнтованими.

Дисертація виконувалася в межах планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України “Прогнозування перебігу та ефективності лікування різних серцево-судинних захворювань у поєднанні з патологією інших органів і систем” (№ державної реєстрації 0120u100022). дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

3.Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

У роботі запропонований новий підхід до вирішення проблеми удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу ГХ з різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів.

Вперше оцінена варіабельність вмісту біомаркерів NT-proBNP і ST2 у плазмі в пацієнтів ГХ з/та без ФП та виділені їх відносні рівні для обстеженої популяції – відносно низький (≤ 220 нг/л для NT-proBNP і $\leq 13,4$ нг/л для ST2 відповідно), проміжний (221-809 і 13,5-27,2 нг/л відповідно) та відносно високий (≥ 810 і $\geq 27,3$ нг/л відповідно). Уперше оцінені асоціації вмісту NT-proBNP і ST2 та їх рівнів у плазмі з різними клінічними характеристиками хворих.

У пацієнтів з ГХ продемонстровано факт асоціації ФП з гемодинамічним перевантаженням правих відділів (збільшення розміру і індексу ПП і тиску в ЛА та зменшення співвідношень ЛП/ПП і КДР/ППШ, $p < 0,05$) при відсутності достовірних змін з боку лівих відділів серця. Підтверджений факт асоціації високих рівнів NT-proBNP з суттєвими порушеннями внутрішньосерцевої

гемодинаміки. Доведена відсутність будь-яких достовірних змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі.

Уперше продемонстровано, що наявність ФП у пацієнтів з ГХ супроводжується не лише порушеннями добового профілю ЧСС, а і зростанням шлуночкового аритмогенезу (збільшення кількості парної і групової ШЕ) та збільшенням випадків блокад ЛНПГ. Доведено, що рівень NT-proBNP ≥ 810 нг/л у плазмі асоційований з порушеннями добового профілю ЧСС, підвищенням активності суправентрикулярного і шлуночкового аритмогенезу та збільшенням епізодів ББІМ. Показано, що рівень ST2 $\geq 27,3$ нг/л у плазмі асоційований лише зі збільшенням випадків блокад ПНПГ.

Показано, що в пацієнтів ГХ II стадії і ФП рівень якості життя залежить від клінічного варіанту аритмії та шкали оцінювання. Продемонстровані асоціації підвищення рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі з суттєвим погіршенням якості життя як за шкалою SF-36, так і за MLHFQ. З іншого боку вперше визначені чинники, які впливають на зниження фізичної і психічної компоненти здоров'я за SF-36 і погіршення якості життя за опитувальником MLHFQ.

У пацієнтів ГХ і ФП з урахуванням різних рівнів NT-pro-BNP і ST2 у плазмі вперше розроблена можливість біомаркерного прогнозування клінічних профілів і якості життя пацієнтів.

4.Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота написана автором за класичною схемою відповідно до вимог МОН України. Робота складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. із використанням зрозумілих формулювань та логічних висновків.

В дисертації детально описана актуальність теми, висвітлено мету, завдання роботи, об'єкт, предмет дослідження, наукову новизну. Дисертація викладена аргументовано, повною мірою відповідає вимогам до наукової роботи.

Результати дослідження відображають мету та завдання, базуються на значній кількості клінічних спостережень та отримані за допомогою сучасних методів статистичного аналізу.

Основні результати роботи сформульовані автором у висновках. Висновки базуються на статистично достовірних даних та підтверджують важливість врахування показників клініко-функціонального, лабораторного дослідження пацієнтів інфарктом міокарда та гострою серцевою недостатністю. Висновки містять основні результати, отримані в дослідженні.

5.Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертантом спільно з науковим керівником було створено дизайн дослідження, обрано мету і завдання роботи. Дисертант самостійно виконав аналіз великої кількості джерел сучасної літератури, що відповідає темі дослідження, провів відбір пацієнтів в групи спостереження, здійснив клініко-інструментальне дослідження, аналіз даних інструментальних та лабораторних обстежень, статистичну обробку отриманого масиву інформації.

Дисертантом було успішно виконано усі визначені основні завдання дослідження та досягнуто мети. Закревською М.М написано усі розділи дисертаційної роботи, проведено ретельний аналіз отриманих даних та порівняння з результатами інших наукових досліджень. Дисертант самостійно оформив роботу відповідно до встановлених вимог і разом із науковим керівником сформулював висновки роботи.

6.Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

У роботі запропонований новий підхід до вирішення проблеми удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії з різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів.

Отримані дисертантом результати мають суттєве як теоретичне, так і практичне значення. За рівнем біомаркерів у плазмі: для NTpro-BNP - > 485 і ≤ 485 нг/мл і для ST2 - $> 19,8$ і $\leq 19,8$ нг/мл відповідно виділені клінічні профілі (портрети) і оцінена якість життя пацієнтів артеріальною гіпертензією і ФП, що,

певним чином, надає можливість передбачити подальший перебіг захворювання та визначати стратегію базової та превентивної терапії.

Результати проведеного дослідження в перспективі можуть бути використані і впроваджені в практичну охорону здоров'я України і для подальших наукових досліджень.

7.Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику кардіологічних і клініко-діагностичного відділень КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології”, терапевтичного і поліклінічного відділень КНП “Вінницька міська клінічна лікарня №1”, дані напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 3 медичного факультету № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

8.Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

В процесі перевірки матеріалів дисертаційного дослідження Закревської М.М. не було виявлено ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування даних або інших порушень принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки дисертаційної роботи системою «StrikePlagiarism.com» було встановлено, що текст є оригінальним на 88,7%. Наявні співпадіння відповідають загальноживаними термінам і фразам, власним публікаціям, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела.

9.Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Слід зазначити, що дисертаційна робота **Закревської М.М.** на тему: **«РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ (N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2) У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНОГО ПОРТРЕТУ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та 222 «Медицина» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у

сукупності дозволяють вирішити актуальне завдання сучасної медицини - удосконаленні біомаркерного прогнозування клінічного портрету і якості життя пацієнтів гіпертонічною хворобою (ГХ) і різними формами фібриляції передсердь (ФП) на підставі вивчення асоціацій вмісту N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів. Вказаний підхід дозволяє запровадити в клінічну практику сучасні інструменти оцінки клінічних особливостей таких пацієнтів та визначати групи високого ризику.

Таким чином, результати проведеного дослідження мають суттєве значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують його проведення і свідчать про особисте виконання здобувачем. За основними змістовними ознаками та науковим і практичним наповненням, дисертація в повній мірі відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а **Закревська Марина Михайлівна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

Професор ЗВО кафедри внутрішньої медицини № 1

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова

д. мед. н.

Лєся РАСПУТІНА